Lane Medical Library

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Wätjen

19

Beitrag zur Frage der Lungenmykose durch Mucor

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von
Ernst Meier
aus Freiburg i./Br.

Buchdruckerei der Hallischen Nachrichten, Halle (Saale)
1933

Referent: Professor Dr. Wätjen

Beitrag zur Frage der Lungenmykose durch Mucor

Seit Virchows Vorschlag, 1856, werden die durch Schimmelpilze hervorgerufenen Erkrankungen unter dem Namen „Mykosen" zusammengefaßt.

Der Vegetationskörper der Schimmelpilze besteht aus chlorophyllfreien Fäden (Hyphen), die in ihrer Gesamtheit das Mycel bilden. Ein ungewöhnlicher Arten- und Formenreichtum verbietet, auf morphologische Einzelheiten näher einzugehen. Nur über die Fortpflanzung einige Worte: Sie geschieht z. T. auf geschlechtlichem Wege, viel häufiger aber ungeschlechtlich, und diese letztere Form ist auch deshalb von erheblicherer Bedeutung, weil die anläßlich der Fruktifikation am Mycel entstehenden Um- und Neubildungen nicht nur bei der Suche nach Pilzen wegweisend sind, sondern auch bei der systematischen Einordnung der verschiedenen Arten eine bedeutende Rolle spielen. Man unterscheidet zwei Hauptarten von ungeschlechtlicher Sporenbildung, nämlich eine, bei der die Sporen im Innern der Hyphen gebildet werden, Endosporenbildung, und bezeichnet den umgewandelten Teil des Mycelfadens, der die Sporen enthält, als Sporangium; dann eine zweite Art ohne einen besonderen Sporenbehälter mit Exosporen (oder Conidien), welche durch Abschnürung aus den Conidienträgern entstehen. Diesen beiden Hauptformen, bei denen die Sporen, sowohl die Exo- als die Endosporen, am Ende der Hyphen sitzen, steht eine dritte, nicht allgemein anerkannte Form gegenüber, bei der die Sporenbildung irgendwo im Verlauf des Fadens als sog. Chlamydosporenbildung erfolgt.

Um einen Begriff über die Größenverhältnisse der Pilze zu vermitteln, führe ich einige Zahlen an. Der untere Durchmesser der Conidienträger von dem verbreiteten Aspergillus fumigatus mißt 5—6 u, der obere 8—10 u, die runden Conidien haben einen Durchmesser von 2,5—3,0 u, während die Sporen von Mucor rhizopodiformis 5—6 u, iher Sporangien 66 u bis 1,5 mm Durchmesser, und die Sporangienträger eine Länge von 120 u bis 1,8 mm haben.

Die Verbreitung der Pilze ist ungemein groß. Sie wechselt zwar mit den Jahren und Jahreszeiten, ist selbstverständlich auch an verschiedenen Orten verschieden, und wenn auch das, was Sticker über das Vorkommen von Aspergillus fumigatus sagt, nicht in gleichem Maße von anderen Pilzarten gilt, so geben seine Worte doch ein anschauliches Bild von ihrer Verbreitung: „Man findet die Sporen in der Luft, auf der Rinde und den Blättern von Bäumen, auf Getreide, Hafer, Gerste, Roggen, Mais, auf Klee, Esparsette, Hirse, Wigge, auf verschiedenen anderen Futterpflanzen, im Mehl."

Und nach Siebenmann sind die gewöhnlichen pathogenen Schimmelpilze fast ebenso stark verbreitet wie die banalen und fehlen in keinem bewohnten Raum.

Von den vielen Arten ist nur ein geringer Teil pathogen, und zwar nach einer Zusammenstellung im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (1928) von den Mucoraceen:

Mucor corymbifer
„ Truchisi
„ rhizopodiformis
„ ramosus
„ pusillus
„ septatus
„ racemosus (conoides)
„ cornealis
Rhizopus equinus
Rhizomucor parasiticus,

von den Aspergilleen:

Aspergillus fumigatus
„ flavus
„ niger (nigricans)
„ nidulans
„ Jeanselmi
„ Fontoynonti
„ Gratioti
Eurotium malignum
Sterigmatocystis tunetana u. a.

Bei der ungemeinen Verbreitung der Schimmelpilze ist die verhältnismäßig geringe Zahl der durch sie hervorgerufenen Erkrankungen auffallend, eine Tatsache, die man mit dem Vorliegen einer relativen Immunität erklärt, da bei der ungemeinen Verbreitung der Pilze sozusagen eine ständig fortgesetzte, zur aktiven Immunisierung führende Infektion stattfindet (Raether). Wenn die Pilze in Einzelfällen doch Erkrankungen hervorrufen, so geschieht das unter ähnlichen Voraussetzungen und Bedingungen wie in ähnlichen Fällen bei ebenso verbreitet vorkommenden Bakterienarten, es gelten dieselben theoretischen Erwägungen und Überlegungen und es spielen die gleichen Begriffe: locus minoris resistentiae, Exposition und Disposition usw. eine Rolle.

Daß der Nachweis von Schimmelpilzen in einem Krankheitsherd nicht ohne weiteres die Diagnose „Mykose" gestattet, bedarf bei dem verbreiteten Vorkommen wohl weiter keiner Erwähnung, zumal, wie mehrere Untersucher nachgewiesen haben, selbst auf gesunder Haut zahlreiche Pilzarten gefunden werden können.

Weiter ist es auch nicht erstaunlich, daß am häufigsten solche Organe und Organteile befallen werden, die für die Pilze leicht zugänglich sind. Man unterscheidet nach dem Sitz Dermato-, Oto-, Rhino- und Keratomykosen, weiter Broncho- und besonders Pneumonomykosen, während Gastro- und Enteromykosen seltener anzutreffen sind.

Diesen Organerkrankungen steht — beim Menschen — nur ein einziger Fall einer durch Schimmelpilze hervorgerufenen Allgemeinerkrankung gegenüber (Paltauf, 1885). Den breitesten Raum in der Literatur nehmen die Pneumonomykosen ein, und ihnen kommt sowohl klinisch wie theoretisch die größte Bedeutung zu. Darüber an späterer Stelle mehr. Hier seien die erstgenannten Lokalisationsarten kurz erwähnt.

Eine größere Rolle als bei uns spielen die Dermatomykosen in den tropischen Ländern mit ihrem feuchtwarmen, das Wachstum der Pilze begünstigenden Klima. Trotzdem sind auch in Mitteleuropa zahlreiche Fälle bekannt geworden, und zwar epidermiale Erkrankungen, z. B. unter dem Bilde einer oberfläch-

lichen Trichophytie (Keller), häufiger dagegen solche mit dem Sitz in der Kutis und den regionären Lymphknoten, und hier häufig unter dem bekannteren Bild einer Aktinomykose oder dem eines Skrophuloderma (Behdjet).

Nach Siebenmann (1889) betragen die Otomykosen 0,5 bis 1 Prozent aller Ohrenkrankheiten: „Der Lieblingssitz der Pilzmembran ist das Trommelfell und das innere Drittel des meatus externus, seltener die Paukenhöhle, noch seltener die beiden äußeren Drittel des Gehörganges".

Bei Tieren sind Otomykosen besonders bei Hunden nachgewiesen worden.

In der Nase wurden Schimmelpilze nur in wenigen Fällen gefunden. Harmer wies Aspergillus in einer Kieferhöhle nach und Oppe und Wätjen haben je einen Fall einer Aspergillusmykose der Hirnbasis veröffentlicht, die ihren Ausgang wahrscheinlich von der Keil- bzw. Siebbeinhöhle genommen haben. Beide Fälle sind als nachweisbar chronische Erkrankungen für die Erkenntnis von den Gewebsreaktionen von besonderer Bedeutung und sollen später weiter gewürdigt werden.

Noch seltener als die Rhinomykosen sind Keratomykosen. Im ganzen sind nach Plaut und Grütz vier oder fünf Fälle bekannt, und bei allen ist die Erkrankung im Anschluß an eine gröbere Verletzung des Auges entstanden, und in jedem Fall sind Leute betroffen, „welche viel mit Futtermitteln, Mehl oder befallenen Pflanzen in Berührung kommen". Bis auf einen Fall bei einem Kaninchen, das zu Inhalationsversuchen mit Aspergillussporen benutzt wurde, ist über tierische Keratomykosen nichts bekannt geworden.

Ganz selten sind Gastro- und Enteromykosen. Zu den letzteren zählt Paltaufs bereits angeführter Fall, — wie schon erwähnt, die einzige mykotische Allgemeininfektion beim Menschen. Hier fanden sich außer multiplen Darmgeschwüren Abszesse im Gehirn, in den Lungen und in der Pharynx- und Larynxwand. An all den genannten Stellen wurden Pilze gefunden. Aus einer Reihe von Überlegungen heraus kam Paltauf zu dem Schluß, daß der primäre Sitz der Erkrankung im Darm

zu suchen sei, während die übrigen Herde als embolisch-mykotische Metastasen anzusehen seien. Diese Auffassung wurde später von verschiedenen Seiten angezweifelt. Erst Christiansen hat 1929 für Paltauf Partei ergriffen, und zwar auf Grund seiner Mucorfälle beim Schwein, wo ebenfalls vom Darm bzw. von den Darmlymphknoten ausgehende Allgemeininfektionen vorlagen. Wegen der besonderen Gewebsreaktion sind diese Fälle besonders beachtenswert. Sonst sind beim Menschen nur in ganz vereinzelten Fällen, meist sekundär in Magen- oder Darmgeschwüren angesiedelt, Schimmelpilze nachgewiesen worden.

Wie schon betont wurde, gebührt das größte Interesse den Pneumonomykosen. Während in den Fällen mit den eben angeführten Lokalisationen mehr oder weniger harmlosen, das Leben jedenfalls nur in besonders gelagerten Fällen gefährdende, durch geeignete therapeutische Maßnahmen zur Abheilung zu bringende Krankheiten vorliegen, liegen die Dinge bei einem Befallensein der Lunge als lebenswichtigem und therapeutischen Eingriffen schwer zugänglichem Organ natürlich wesentlich ernster. Dazu kommt, daß weitaus der größte Teil der Mykosefälle überhaupt die Lunge betrifft und hier sehr käufig unter dem Bild einer chronischen Lungentuberkulose verläuft. Aus diesen Gründen ist die Kenntnis der Pneumonomykosen von besonderem Interesse, wie auch die ganzen theoretischen Fragen zumeist in Verbindung mit Pneumonomykosen erörtert worden sind.

Wie eingangs erwähnt wurde, stammt der Name „Pneumonomykosen“ von Virchow, der 1856 selbst drei eigene Fälle veröffentlicht hat. Weiter ist in dieser Arbeit die gesamte bis dahin bekannte Literatur über Pneumonomykosen sowohl beim Menschen als bei Tieren zusammengetragen und kritisch gewürdigt. Hervorzuheben ist die Tatsache, daß Lungenverschimmelungen bei Vögeln nicht nur viel früher (1815) bekannt waren, sondern, wie das später immer wieder bestätigt werden konnte, auch viel häufiger und verbreiteter anzutreffen sind. Galten bis dahin im menschlichen Körper gefundene Schimmelpilze mehr oder weniger als Saprophyten, so spricht ihnen Virchow eine pathogene Bedeutung zu, allerdings mit der Einschränkung,

„daß die Pilze sich erst sekundär in der Lunge entwickelt haben". „Es kann nicht zweifelhaft sein, daß die Verschimmelung, nachdem sie einmal auf dem durch den organischen Zerfall vorbereiteten Boden Platz gegriffen hatte, sich in mehr selbständiger Weise ausbreitete und zu dem bestehenden Krankheitsprozeß ein neues Moment der Verschlimmerung hinzubrachte".

Mit dieser Zuerkennung der Pathogenität an die Schimmelpilze hat Virchow einen, sozusagen den ersten Abschnitt bei der Betrachtung der Mykosen zum Abschluß gebracht und einen zweiten Fragenkomplex angeschnitten, nämlich den, „sind die Pneumonomykosen primärer oder sekundärer Natur?", sich selbst für den letzteren Fall entscheidend.

Weitere Marksteine in der Mykoseliteratur sind die Veröffentlichungen von Grohe (1870), der mit Schimmelpilzen tierexperimentelle Studien anstellte, und zwar in Form der intravenösen Injektion und so die Pathogenität nachwies. Nach den erfolglosen Experimenten von Grawitz vorübergehend angezweifelt, fanden seine Ergebnisse durch eine Reihe späterer Forscher volle Anerkennung, und hier sind Lichtheims ausführliche Arbeiten (1884) besonders erwähnenswert. Aus dem gleichen Jahre stammen die ersten Inhalationsversuche an Vögeln durch Schütz, ein Vorgehen, das dem Infektionsmodus der menschlichen Pneumonomykose besser angepaßt ist und u. a. die alte Kenntnis von der besonderen Anfälligkeit dieser Tiere wieder bestätigte.

In der Folge fällt erst Saxer durch seine abweichende Auffassung (1900) aus der eintönigen Reihe der untereinander ähnlichen Fälle heraus. In einer groß angelegten Arbeit, die außer einigen eigenen Fällen eine Zusammenfassung und Sichtung aller bis dahin bekannten Veröffentlichungen enthält, kommt er nach Anstellung großer Versuchsreihen zu folgendem Schluß: „Unter seiner Einwirkung (des Schimmels) entsteht Entzündung und Nekrose, die schließlich zur Höhlenbildung in der Lunge führt, und die histologischen Veränderungen der Gewebe im Verlauf des Prozesses sind in der ausgezeichneten Weise und spezifisch charakterisiert.

Ich glaube daher, daß destruktive Prozesse in den Lungen viel häufiger und in weit größerem Umfang der pathogenen Eigenschaft gewisser Schimmelarten zugeschrieben werden müssen, als die meisten Autoren bisher angenommen haben". Und an anderer Stelle: „Mit dieser Auffassung setzen wir uns in strikten Gegensatz zu der lange vorherrschenden, durch Virchow inaugurierten Lehre von der sekundären Natur der Schimmelansiedelung in primär durch andere Schädigungen nekrotisierter Gewebe".

Vor Saxer hatte bereits Podack eine vermittelnde Ansicht vertreten, indem er zwei Reihen von Mykosen unterschied, primäre, d. h. solche, bei denen das Gewebe vor der Verschimmelung nicht (oder wenig) verändert war, und sekundäre, d. h. auf dem Boden von meist nekrotischen Prozessen entstandene. Die meisten Veröffentlichungen fußen auf dieser Einteilung. Mit Recht tritt m. E. Wätjen dem von Lang und Grubauer vorgeschlagenen andersartigen Einteilungsprinzip entgegen: „Trotz des Einspruches von Lang und Grubauer gegen die Scheidung in primäre und sekundäre Mykosen wird diese Einteilung sich aller Voraussicht nach halten, da eine Trennung der Fälle nach Lang und Grubauer in solche, bei denen die Pilzerkrankung unmittelbar zum Tode führt, und in solche, bei denen die Pilzerkrankung einen Nebenbefund darstellt, mehr den Ausgang, als die wichtige Frage nach dem Beginn einer solchen Mykose berücksichtigt wird".

Daß gerade die Lunge der Lieblingssitz mykotischer Erkrankungen darstellt, ist nicht besonders verwunderlich.

Bei der ungemeinen Verbreitung der Pilze und bei der Kleinheit und dem geringen Gewicht der Sporen besteht dauernd die Möglichkeit, daß mit dem Inhalationsstrom Sporen in das Atmungsorgan gelangen. Die Körperwärme ist für viele Pilzarten ein Temperaturoptimum, wie experimentell festgestellt wurde, und dazu kommt unterstützend die Feuchtigkeit der Luftwege, und daß feuchte Wärme für Pilzwachstum einen günstigen Boden abgibt, wissen wir schon aus den Erfahrungen des täglichen Lebens.

Weiter führt die Atmung ständig Sauerstoff in ausreichender Menge zu, so daß die für das Weiterwachstum des Pilzes erforderlichen Fruktifikationsvorgänge ermöglicht werden.

All diesen besonderen, das Gedeihen der Pilze begünstigenden Bedingungen ist es zuzuschreiben, daß die Lungen von allen aerogen erreichbaren Organen weitaus am häufigsten betroffen werden. Daß — beim Vergleich mit anderen inneren Organen — die Lungen ihre Vormachtstellung nur ihrer besonderen Exposition, nicht etwa einer Disposition verdanken, zeigen die Versuche z. B. Lichtheims, wo sich nach intravenöser Injektion in einer, nach dem Grade der Disposition aufgestellten Organreihe die Lungen entweder nicht oder nur am Ende der Reihe finden, gleichgültig, ob zu den Versuchen Aspergillus oder Mucor benützt wurden.

Es ist also der aerogene Infektionsmodus, durch den die Lungen anderen inneren Organen gegenüber so stark in den Vordergrund treten, und er ist, nebenbei gesagt, beinahe die Regel. Die hämatogene Infektion ist beim Menschen selten (Paltauf), ebenso der bronchogene Weg, wie ihn z. B. der Fall von Lang und Grubauer zeigt, wo durch Aspiration aus einer tuberkulös-mykotischen Höhle des linken Oberlappens multiple Herde in der rechten Lunge entstanden waren.

Über das zahlenmäßige Verhältnis zwischen primären und sekundären Fällen gibt Stickers Zusammenstellung (1900) ein Bild, das sich seitdem kaum geändert hat. Unter etwa 45 angeführten Fällen sind nur fünf primäre, alle anderen sind sekundär.

Unter letzteren versteht man, wie das früher schon betont wurde, solche, bei denen das Lungengewebe vor der Pilzansiedlung schon pathologisch verändert oder die allgemeine Widerstandskraft des Körpers durch schwere Krankheiten stark herabgesetzt war.

Daß pathologisch verändertes Gewebe für Infektionen mit Bakterien einen günstigen Nährboden abgibt, ist uns so geläufig, daß uns die gleiche Erscheinung für Pilze leicht verständlich wird.

So wundert man sich kaum, wenn unter derartigen Prozessen an erster Stelle solche stehen, die mit Hohlraumbildung

einhergehen (tuberkulöse, bronchiektatische und gangränöse Kavernen), da hier in bezug auf die für das Pilzwachstum wichtigen Bedingungen günstige Verhältnisse (Nekrose, Sauerstoff) herrschen. Etwas größere Schwierigkeiten bieten dem Verständnis Fälle, wo primär Infiltrationen (tuberkulöse und nichtspezifische Pneumonien und Infarkte) vorliegen. Hier spielen vor allem eine örtliche Herabsetzung der Abwehrkräfte des Körpers und eine Änderung der chemischen Reaktion im entzündlichen Gewebe eine begünstigende Rolle. Ganz herausgehoben aus der Ebene der pathologischen Anatomie in die der pathologischen Physiologie sind schließlich jene Mykosen, wo sich in der Lunge primär keine pathologische Veränderung, kein locus minoris resistentiae findet, wo aber die gesamten Abwehrkräfte durch schwere Allgemeinerkrankungen weitgehend herabgesetzt sind, wie das z. B. bei Diabetes, bei Geschwulstkachexien oder bei chronischer Tuberkulose der Fall ist.

Noch schwerer wird die Deutung der primären Fälle, also von Pneumonomykosen aus voller Gesundheit. Mögen sich dahinter auch einzelne sekundäre Fälle verbergen, die als solche mit unseren heutigen Mitteln nicht zu erkennen sind, experimentell haben jedenfalls viele Forscher (u. a. Saxer, s. o.) nachgewiesen, daß bestimmte Pilzarten bei bestimmten Tieren primär Entzündung und Nekrose hervorrufen können.

An dieser Stelle möchte ich, wie das von verschiedenen Seiten schon geschehen ist, hervorheben, daß bei der Deutung tierexperimenteller Ergebnisse einige Zurückhaltung geboten ist. Wenn bei Inhalationsversuchen die Lunge mit Pilzen überschwemmt wird und schließlich erkrankt, so liegen doch wohl meist nicht primäre, sondern sekundäre Fälle vor. Denn wenn dabei Pilzmassen in das Atmungsorgan gelangen, wie das spontan kaum je der Fall ist, so setzen diese — grob ausgedrückt — rein mechanisch eine Schädigung, und erst auf deren Boden entsteht dann die eigentliche Mykose sekundär.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der sog. Pseudotuberculosis aspergillina französischer Forscher (1890). Sticker stellte sie als endemische Formen — wir würden

heute sagen: Berufskrankheiten — den übrigen: sporadischen gegenüber und bezeichnet sie als in der Regel primär. Betroffen werden von der Krankheit Taubenmäster, Haarkämmer und Schwammreiniger, also Personen, die in Ausübung ihres Berufes mit stark pilzhaltigem Material zu tun haben. Auch hier kann man annehmen, daß zumindest bei einem Teil der Fälle ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie bei den Inhalationsversuchen bei Tieren.

Als Erreger von Pneumonomykosen sind sowohl Aspergillus- als Mucorarten nachgewiesen; erstere stehen zahlenmäßig weit im Vordergrund; von ihnen sind ein paar Dutzend Fälle bekannt, während die Zahl der Mucor-Pneumonomykosen ein halbes Dutzend kaum überschreitet, und von diesen ist die Pilzdiagnose bisher nur in einem, nämlich im Fall von Lang und Grubauer kulturell erhärtet, während die übrigen morphologisch-vergleichend gestellt sind (Fürbringer, Paltauf, Podack).

Beim Menschen besteht weder klinisch noch pathologisch-anatomisch ein faßbarer Unterschied zwischen Aspergillus- und Mucormykosen.

Klinisch verlaufen nach Sticker sowohl die primären als die sekundären Fälle entweder als chronische Lungentuberkulose mit Husten, Nachtschweißen, Lungenbluten und anderen auf Tuberkulose weisenden Symptomen, oder aber unter dem Bilde einer chronischen Bronchitis ebenfalls mit Husten, aber dabei stärker, mit nächtlichen Asthmaanfällen einhergehender Atemnot mit reichlich wässerigem schaumigen Auswurf.

Wie die Literatur zeigt, ist nur ein kleiner Teil der Pneumonomykosen im Leben diagnostiziert. Bei chronischen Lungenerkrankungen sollte man besonders in Fällen, wo Tuberkelbazillen nicht nachgewiesen werden können, immer nach Pilzen fahnden. Nach Aufhellung des Sputums mit 15prozentiger Kalilauge oder Antiformin gelingt dies, falls überhaupt welche vorhanden sind, leicht, und mehrere therapeutisch z. T. günstig beeinflußte Fälle (Obici, bei einem Studenten; Rother, Bergmann, Hanschen [Wätjen]) gestalten den Nachweis zu einer dankbaren Aufgabe.

Ob Aspergillus- oder Mucormykosen gefährlicher sind, läßt sich kaum entscheiden. Einmal weil die Zahl der Mucormykosen zu gering ist, dann vor allem aber deshalb, weil es sich doch in beiden Fällen meist um sekundäre Formen handelt, wo die Mykose erst auf ein anderes, meist ernsteres Leiden aufgepropft ist und dann meist nur eine Komplikation darstellt. Die Gefährlichkeit der pathogenen Pilze besteht darin, daß sie Entzündung und besonders Gewebsnekrose mit all ihren Folgen hervorrufen. Hervorzuheben ist vor allem eine später noch zu besprechende, beinahe als typisch zu bezeichnende nekrotisierende Wirkung auf die Gefäße, die tödliche Blutungen im Gefolge haben kann. Dagegen ist, ihres seltenen Vorkommens wegen, die Gefahr einer Allgemeininfektion gering.

Zum Unterschied vom Menschen lassen sich durch intravenöse Injektionen mit Mucor- oder Aspergillussporen sowohl klinisch als pathologisch-anatomisch ganz verschiedene Krankheitsbilder erzeugen. So wirkt Mucor z. B. ungemein schwer nierenschädigend, während das bei Aspergillus in erheblich geringerem Maße der Fall ist (Lichtheim).

Ähnlich den klinischen liegen die pathologisch-anatomischen Verhältnisse. Auch hier ist beim Menschen kein nachweisbarer Unterschied zwischen den beiden Pneumonomykosearten nachweisbar. Bietet das klinische Bild als chronische Lungenerkrankung noch eine gewisse Einheitlichkeit, so ist das grob anatomische, durch die verschiedenartigen und -gradigen Grundprozesse weitgehend beeinflußt, außerordentlich verschieden, „doch sollten trockene, eigentümlich gefärbte Infiltrationen und häutchenförmige Wandbeläge stets zu frischer Untersuchung auffordern, um so einfach und schnell das Vorliegen einer Mykose aufdecken zu können. Die Geruchlosigkeit von Gangränherden in der Lunge bei Anwesenheit von Pilzrasen wird mit großer Regelmäßigkeit erwähnt“ (Wätjen).

Ebenso vielgestaltig ist aus den gleichen Gründen natürlich auch das histologische Bild, wenn sich auch aus seiner Buntheit auf Grund der Tierversuche folgendes Gemeinsame herausschälen läßt: In der unmittelbaren Nachbarschaft eines

Pilzherdes findet sich fast immer eine mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose, vom Zentrum nach der Peripherie an Stärke abnehmend und nach außen abgegrenzt durch einen, oft ringförmigen Leucozytenwall, der wiederum von ungleich breitem, serös-zellig durchsetztem Gewebe umgeben ist, welches ohne scharfe Grenze in normales Gewebe übergeht. Im allgemeinen überschreitet das Mycel die Leucocytenzone nicht, und Fruktifikationsorgane finden sich nur im Bereiche luftführender Räume (Bronchen, Kavernen).

Die Deutung dieser Befunde ist bei verschiedenen Forschern sehr verschieden und spielt bei der Wertung der Gewebsreaktionen eine wichtige Rolle. Mit ihr haben sich vor allem Baumgarten, Ribbert und in letzter Zeit Wätjen beschäftigt. Nachdem die nekrotisierende Wirkung mancher Pilzarten einwandfrei erwiesen war, drehte sich der Streit der Meinungen hauptsächlich darum, ob einer der pathologischen Erscheinungsformen im Gewebe, besonders der Leucozytenzone, eine aktive, anti-mykotische Bedeutung zukäme. Baumgarten hat dies bestritten; er sprach dem Leucozytenwall jegliche derartige Wirkung ab, im Gegensatz zu Ribbert, der die Leukozyten für die Hauptträger der Abwehrreaktion hielt. Die von ihm beobachteten Riesenzellen erkannte er zwar als Phagozyten an, sprach jedoch der vorausgegangenen leucozytären Einwirkung die Hauptrolle zu. Eine weitere Klärung der Frage der Abwehrreaktion bringt ein Fall von Wätjen, und zwar handelt es sich wahrscheinlich um eine Aspergillusmykose, ausgehend von der Siebbeinhöhle und übergreifend auf die vordere Hälfte der Hirnbasis.

Da der Prozeß klinisch über ein Jahr zu verfolgen war, liegt eine sichere chronische Mykose vor, deren Befunde sich in einem Fall von Oppe wiederholen, wenngleich dessen Deutung eine andere ist. An manchen Stellen fand Wätjen eine ähnliche Zonenbildung, wie sie für die Lunge beschrieben wurde: In der Mitte die Nekrose, darum den Leucozytenwall und weiter nach außen Granulationsgewebe. An anderen Stellen jedoch war der nekrotische Herd unmittelbar von Gra-

nulomgewebe umschlossen, das sich durch phagozytierende Riesenzellen auszeichnete. Nach Wätjens Auffassung entwickelt sich das Granulom- aus dem Granulationsgewebe, wenn der Leucozytenwall der nekrotisierenden Wirkung der Pilze zum Opfer gefallen ist. Das Granulomgewebe mit seinen Riesenzellen ist Zeichen stärkster Abwehrbereitschaft des Gewebes. Dem Leucozytenwall selbst wird eine, von ihr zwar beeinflußte, aber so gut wie rein passive Rolle zugesprochen.

Ähnliche Befunde hatte Christiansen bei Fällen von Mucormykose beim Schwein. Es handelt sich um „Granulationsgeschwulstähnliche Neubildungen" im Dünndarmgekröse, höchstwahrscheinlich ausgehend von den Gekröselymphknoten. In drei von neun Fällen war es zu embolischen Prozessen gekommen, und zwar zweimal in der Lunge und einmal in der Leber. Die histologischen Bilder stellen sozusagen eine Steigerung der von Wätjen dar, und Christiansen spricht selbst von infektiösen Granulomen.

Wenn in seinen Fällen, trotz ihrer kürzeren Erkrankungszeit, die produktive Entzündung wesentlich stärker ist als bei Wätjens Fall, so kann man das vielleicht durch eine bei Schweinen besonders starke relative Immunität erklären, da ja wohl keine Tierart mykotischen Infektionen so ausgesetzt ist, wie gerade sie.

Noch ein paar Worte über die Pseudotuberkulosis aspergillina, eine Krankheit besonders der in Paris bodenständigen Taubenmäster, die das Futter aus ihrem Mund in den Schnabel der Vögel pressen. Infektion ist bei ihnen sowohl durch das pilzhaltige Körnerfutter möglich, aber auch durch die Tauben selbst, die für mykotische Erkrankungen wie auch andere Vogelarten sehr anfällig sind.

Klinisch äußert sich die Krankheit als chronische Lungentuberkulose, doch werden bei reinen Fällen im Sputum natürlich nur Pilze gefunden. Pathologisch-anatomisch ist das Krankheitsbild jedoch nur sehr schwach gestützt, da nur ein einziger Fall zur Sektion kam (Rénon), bei dem miliare Knötchen gefunden

wurden, ohne daß allerdings in ihnen Pilze nachgewiesen werden konnten, die sich zu Lebzeiten im Sputum gefunden hatten.

Ähnliche „tuberkelähnliche Herde" um (veränderte) Abkömmlinge eingeführter Pilzsporen konnte Lichtheim in der Lunge von Kaninchen erzielen, wenn er mit solchen Sporenmengen arbeitete, daß die Tiere erst nach acht bis vierzehn Tagen zugrunde gingen.

Und wenn weiter Chantemesse bei der Taube die gleichen Befunde erheben konnte, so wird man die Möglichkeit einer „Pseudotuberkulose" bei Berufen mit solch eigentümlicher Exposition nicht ganz ablehnen können.

In dem dieser Veröffentlichung zugrunde liegenden neuen Fall handelt es sich um einen von Herrn Professor Wätjen erhobenen Zufallsbefund bei einer 34jährigen, an Ovarialsarkom verstorbenen Frau. Weder die Krankengeschichte, noch das Sektionsprotokoll bieten etwas für den Fall Typisches, außer der Kachexie als begünstigendes Moment, doch seien sie der Vollständigung halber mitgeteilt.

Krankenblatt (Nr. 5298/28).

Anamnese: Eltern leben. Patientin war nie krank. Die jetzige Krankheit begann im Jahre 1925 und machte sich durch unregelmäßige starke Blutungen bemerkbar. Die Patientin begab sich in ärztliche Behandlung und wurde operiert. Nach zwei Jahren machte sich in der linken Unterleibsseite wieder eine kleine Geschwulst bemerkbar. Der behandelnde Arzt schickte die Patientin in das Bestrahlungsinstitut, von wo aus sie nach der Ca-Baracke verlegt wurde.

Verlauf: 10. 11. Patientin wird in bewußtlosem Zustand nach hier verlegt. Komplette Anurie. Urämie. Ödem des linken Beines; aufgetriebener druckschmerzhafter Leib. Katheder ohne Erfolg eingeführt.

12. 11. Aderlaß 150 ccm. Danach geringe Besserung.
14. 11. Zustand unverändert.
17. 11. Koma.
18. 11. Exitus.

Obduktionsbefund (Nr. 1127/28).

Zustand nach vor langer Zeit vorgenommener Exstirpation des Uterus und der Ovarien wegen Beckentumors. Ausgedehnte, bis fast apfelgroße Sarkommetastasen im Becken, besonders im Bereich der linken Darmbeinschaufel. Einwachsen der Tumorknoten in die unteren beiden

Lendenwirbelkörper, in das Kreuz- und Steißbein, in die paraortalen Lymphknoten und in die Leistenknoten links. Haselnußgroße Metastase in der rechten Niere. Bis über walnußgroße Metastasen im Mesenterium und in den perigastrischen Lymphknoten. Einwachsen der Tumormassen in die vena cava inf. und in die beiderseitigen ven. iliac. comm. Starke Kompression der Beckenvenen und Arterien. Ältere, am Rande organisierte Thrombose des linken ven. fem. und iliac. comm. Organisierte Emboli in den Ästen der a. pulmonalis im rechten Unterlappen. Hydrothorax rechts (100 cmm). Starke allgemeine Abmagerung und allgemeine Blutarmut. Hämosiderose von Leber und Milz. Geringe pseudomelanotische Pigmentierung der Peyerschen Haufen. Fleckförmig regeneratorisches Knochenmark. Braune Atrophie des Herzens.

Den spez. makroskopischen Befund gibt die von Herrn Prof. Wätjen in einer Sitzung der Berliner Gesellschaft für path. Anat. und vergleich. Pathologie (20. 12. 28) darüber gemachte Mitteilung wieder: Danach fanden sich im rechten Unterlappen zwei subpleurale Höhlen mit gelbbräunlichen bis orangeroten Wandbelägen und darin angesiedelt üppig wuchernde Schimmelpilze.

Histologisch zeigt die Höhlenwandung einen gleichartigen Aufbau: Die innerste Zone wird von zerfetzten nekrotischen Massen gebildet, an denen man noch schattenhaft den Lungengewebsaufbau erkennen kann. Weiter peripher findet sich eine Zone, die von Kernträmmern durchsetzt ist. Das Gewebe hängt noch zusammen und läßt Alveolen mit ihren Wandungen und Lobulärsepten mit Gefäßen erkennen und in diesen zerfallende rote Blutkörperchen. Die Gefäßwand enthält gelegentlich noch gefärbte Kerne, die Alveolen enthalten ein im H.-E.-Präparat blaugefärbtes, krümeliges Material, Zellschatten, Kernträmmer und vereinzelt als solche noch erkennbare gelapptkernige Leukozyten. Die Alveolenwand ist verquollen und homogenisiert. An anderen Stellen dieser gleichen Schicht ist die Struktur nicht mehr erkennbar; hier nehmen die Massen, die an den besser erhaltenen Stellen die Alveolen ausfüllen, in diffuser Ausbreitung die ganze Schicht ein. Peripher an diese Zone schließt sich die eigentliche Grenzschicht an. In ihr demarkiert sich die nekrotisierende Entzündung gegen das erhaltene Lungengewebe. Neben einer Durchsetzung mit Leukozyten finden sich hier spindelige Bindegewebszellen, die gewuchert sind, bindegewebige Obliterationen kleiner Gefäße und Blutungen. Auch Nekrosen und Verquellungen des Stützgewebes sind hier noch anzutreffen. Jenseits dieser Grenzzone finden sich in den Alveolen große abgerundete desquamierte Alveolarepithelien mit teils dichterem körnigem, teils grobvakuoligem hellerem, verfettetem Protoplasma. Daneben liegt feinfädig geronnene, eiweißhaltige Flüssigkeit, die z. T. Fibrinreaktion gibt. Außerdem zeigen die Alveolen reichlich ausgetretenes Blut, und die Alveolarsepten sind hyperämisch. In weiterer Entfernung von der Höhlenwandung weist das Lungengewebe das Bild der Hypostase und des Ödems auf. Dort, wo die Höhle an die Pleura anstößt, ist diese in gleichem Sinne verändert wie pulmonales Gewebe.

Über die innerste Zone zur Ergänzung noch folgendes:

Dort, wo das nekrotische Gewebe an das Innere der Hohlräume grenzt, findet sich eine balkig-ästige, intensiv gelb gefärbte Substanz. Sie gibt keine Eisenreaktion und behält sowohl in Karmin-, als in H. E.-, als in Kresylechtviolett-Schnitten ihre zitronengelbe Farbe bei. Es dürfte sich hier höchstwahrscheinlich um eine Imbibition des nekrotischen Gewebes mit dem eisenfreien Umwandlungsprodukte des Hämoglo-

binis, um das Hämatoidin handeln. In diesem Bereich hat das nekrotische Gewebe zumeist seinen Zusammenhang verloren, es ist zerklüftet und zerfällen. In den so entstandenen Lücken lassen sich nun reichlich Bakterien und Pilzfäden nachweisen (Bild 1). Bei den Bakterien handelt es sich um eine Mischflora aus kürzeren und längeren Stäbchen, sowie aus Kokken, die z. T. auch kurze Ketten bilden.

Im Schnittpräparat ist das Bild der Mycelien verschiedenartig. An einigen Stellen sind sie kurz und plump, bilden kurze stummelartige Verzweigungen und haben manchmal zwei, manchmal drei Endverzweigungen. Auch kolbige Verzweigungen und stummelförmige Ansätze zu solchen sind zu sehen. Zwischen den Fäden liegen reichlich rundliche und ovale, manchmal mit einem Stiel versehene Sporen. Im allgemeinen sind die Pilzfäden bei H. E.-Färbung blaß bläulich, einfach kontuiert, durchsichtig; die Sporen z. T. gleichartig dicht, z. T. dunkler gefärbt. Seltener sind größere und längere Hyphen, die gewöhnlich nur wenige oder keine Verzweigungen aufweisen. Sie sind ungleichmäßig breit, zeigen manchmal septenartige Unterteilungen, die bei größerer Breite bandartig erscheinen. An ihren Fundstätten sind auch Sporangien zu sehen, die teils allein, teils in Verbindung mit Fäden in den Gewebslücken liegen. Vielfach erstrecken sich die Pilze auch in das nekrotische Gewebe hinein, erreichen aber nur selten den Leukozytenwall. Gewöhnlich ist an den Orten ihrer stärksten Ansammlung ein Gewebsdefekt vorhanden.

Bei Kresylechtviolett-Färbung haben die Pilzfäden eine blaßviolette bis stahlblaue Farbe. Letztere ist besonders an den größeren und breiteren Fäden sowie an den Sporangien vorhanden.

Gelegentlich zeigen die Pilzfäden eine intensive Blaufärbung; sie sind dann plumper, oft in Einzelteile zerfallen, lassen aber gerade dann eine scharfe Konturierung erkennen. Es scheint sich hier um eine Kalkimprägnation älterer und geschädigter Pilzfäden zu handeln. Im Turnbullpräparat geben sie hier und da einen grünlichen Schimmer, so daß man eine Imprägnation mit Kalk und Eisen annehmen muß.

Besser als im Schnitt sind die Pilzformen im Frischpräparat zu erkennen (Bild 2). Hier stellen sie längere Fäden dar mit vielfachen Verzweigungen der verschiedensten Art: Sie sind verschieden dick, mal blasser, mal dunkler, immer scharf kontuiert, lassen quere Septen erkennen und zeigen reichlich ebenfalls verschiedengroße Sporangien, die immer auf Fäden sitzen. Letztere kann man in solchen Quetschpräparaten auf überaus langen Strecken verfolgen und sich vor allem von dem Reichtum an Sporangien überzeugen. Gelegentlich finden sich ausgesprochene Stockbildungen.

Von dem bei der Sektion entnommenen Frischmaterial gelang es Prof. Wätjen, eine Kultur anzulegen. In deren Abklatschpräparat zeigen sich reichlich mit Sporen dicht angefüllte Sporangien (Bild 3 und 4). Eine ausführliche morphologische Beschreibung des Pilzes erübrigt sich, da von botanischer Seite eine Bestimmung vorgenommen wurde (Mucorrhizopodiformis).

Noch kurz einige Worte über den auch von Wätjen im Handbuch der Spez. Path. Anat. und Hostol., Bd. 3, 3. Teil erwähnten Befund einer Kalk-Eiseninkrustation von Mycelfäden.

Daß abgestorbene oder im Absterben sich befindende Gewebsteile häufig einer pathologischen Verkalkung anheimfallen, ist allgemein bekannt. Nach M. B. Schmidt ist in solchen Fällen „geronnenes kernloses Protoplasma oder derbe Zwischensubstanz vorhanden, also mehr oder weniger homogene, oft hyaline Substrate", die für die pathologische Verkalkung den gemeinsamen Boden abgeben. Ob nun das Gewebe, in unserem Fall die Mycelfäden, bestimmte chemische Körper enthält, die eine besondere Affinität zu Kalk besitzen, oder ob die Kalkablagerung eine Folge veränderter Löslichkeitsverhältnisse im pathologisch veränderten Gewebe ist, möge dahingestellt sein.

Seltener ist die gleichzeitige Ablagerung von Eisen, das dem eisenhaltigen Pigment Hämosiderin entstammt. Dieses findet sich physiologisch in kleinen Mengen überall dort, wo Erytrozyten zugrunde gehen; nimmt dieser Untergang pathologische Formen an (Blutkrankheiten, Malaria, $KClO_3$-Vergiftung u. ä.), so finden sich größere Eisenmengen besonders in der Leber und Milz, der Hauptuntergangsstätte roter Blutkörperchen.

Dieser Erytrozytenuntergang ist nun bei zahlreichen Pneumonomykosen auch gegeben, da fast in allen Fällen (primär oder sekundär) mehr oder weniger große Blutungen vorhanden sind. Um so erstaunlicher ist es, daß über (Kalk-) Eisenablagerung an Mycelfäden in der ganzen Pneumonomykoseliteratur nichts zu finden ist, während eiseninkrustierte Mycelfäden z. B. in der Milz nachgewiesen worden sind (Nanta).

Über die Blutungen bei Pneumonomykosen noch kurz folgendes: Unter den pathologischen Prozessen, auf deren Boden sekundär Mykosen entstehen, finden sich außerordentlich häufig Infarkte. In vielen Fällen sind Embolien nicht nachgewiesen. Verschiedene Forscher (Kohn, Lang und Grubauer, Wätjen u. a.) haben auf die schädigende Wirkung der Pilze auf die Gefäße hingewiesen, die auch außerhalb der nekrotischen Zone statthat, und sich in Form von Gefäßwandzerstörungen oder Thrombosen äußert, Prozesse, die zu mehr oder weniger großen, ja tödlichen Blutungen oder zur Infarzierung des Gewebes führen können.

So besteht kein Zweifel, daß ein Teil jener Fälle, die als auf dem Boden von Infarkten sekundär entstanden gedeutet wurden, in Wirklichkeit primäre Fälle und die Infarkte also selbst erst durch die Pilzwirkung auf die Gefäße entstanden sind.

In bezug auf diesen Punkt liegen die Verhältnisse in unserem eigenen Fall ziemlich klar. Das Vorhandensein von zwei Höhlen, deren Wand mit Hämatoidin reichlich durchtränkt ist, ließe natürlich auch die Annahme einer primären, mykotisch bedingten Blutung zu; viel einfacher ist es jedoch, die in den regionären Gefäßen nachgewiesenen Emboli in die Kette der aufeinanderfolgenden und sich ablösenden pathologischen Prozesse einzufügen. Dann würde sich zwanglos folgendes Bild ergeben:

Die wahrscheinlich der ven. fem. oder iliac. comm. entstammenden Emboli haben an zwei subpleural gelegenen Stellen zu hämorrhagischen Infarkten geführt, auf deren Boden Schimmelpilze sich sekundär angesiedelt und zu einer Gewebseinschmelzung geführt haben, d. h. also, wir haben es im vorliegenden Fall mit allergrößter Wahrscheinlichkeit mit einer sekundären Mykose zu tun.

Zusammenfassung.

1. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine sekundäre Pneumonomykose, entstanden auf dem Boden von hämorrhagischen (Hämatoidin!), durch Embolie bedingter Infarkte.

2. Als Erreger ist eine Mucoart (M. rhizopodiformis) festgestellt und die Diagnose, wie bisher unter den Mucormykosen allein im Falle von Lang und Grubauer, kulturell gesichert.

3. Die gewebliche Veränderungen entsprechen denen der bisher bekannten Mucormykosen, nur die Kalk-Eisen-inkrustation stellt eine bisher nicht beschriebene Besonderheit dar.

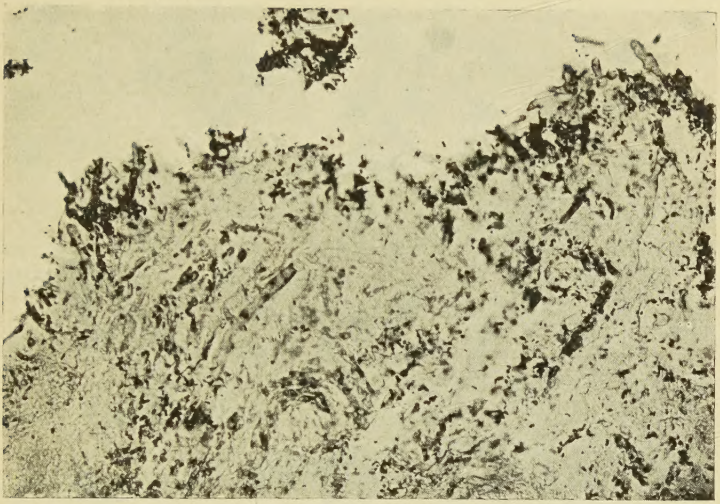

Bild 1. Innerste Schicht der Höhlenwand:
Pilze und Bakterien im nekrotischem Gewebe.

Bild 2. Frischpräparat:
Pilze aus dem Wandbelag der Höhle.

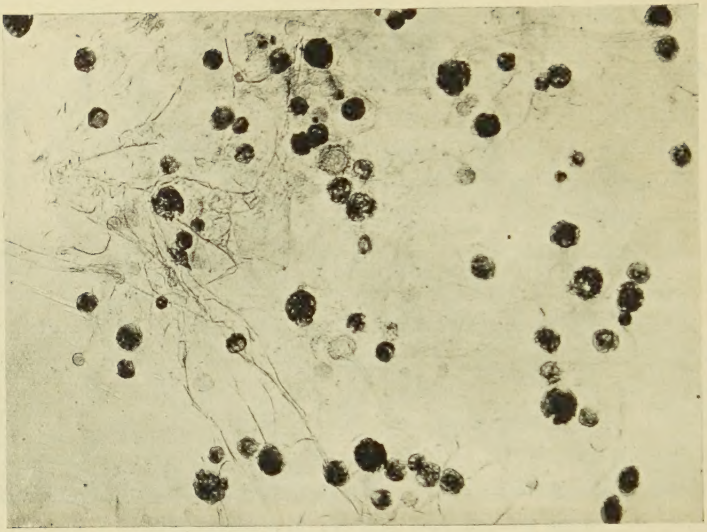

Bild 3. Frische Kultur des Pilzes.
Mucor rhizopodiformis.

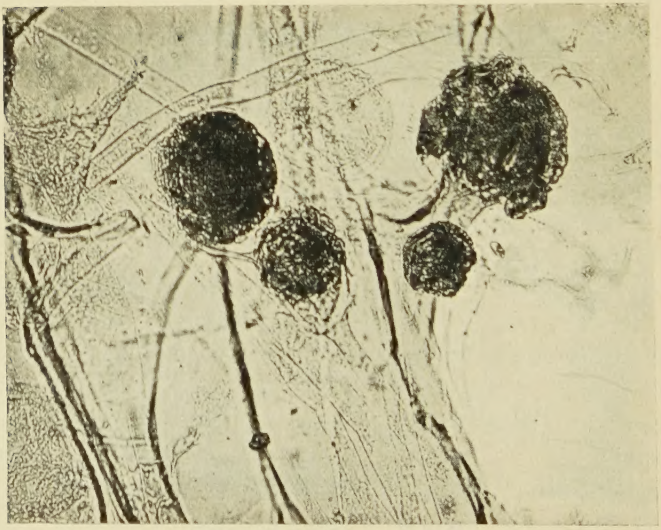

Bild 4. Vergrößerter Ausschnitt aus Bild 3.

Lebenslauf.

Am 13. März 1902 geboren, besuchte ich vom sechsten bis zehnten Lebensjahr die Volksschule in Waldshut a. Rh. und anschließend die Realschule und das Realprogymnasium am selben Ort. Von 1918 an war ich Schüler des Realgymnasiums in Freiburg i. Br., meinem Geburtsort, und legte dort 1920 die Reifeprüfung ab. Von dem zehnsemestrigen Studium der Medizin verbrachte ich die ersten drei Halbjahre an der Universität Freiburg, die übrigen an der Universität München, wo ich die ärztliche Vorprüfung und das Staatsexamen ablegte.

Während des praktischen Jahres war ich in Bietigheim (Würtbg.) und am Krankenhaus Moabit, Berlin.

Nach der Approbation betätigte ich mich vom 1. März 1929 bis 31. Oktober 1930 als außerplanmäßiger Assistent am Pathol. Institut der Universität Berlin. Vom 16. Januar 1931 an war ich Hilfsarzt an der Inneren Abteilung des Krankenhauses Pankow und seit 30. September 1932 Assistent am selben Krankenhaus.

Ernst Meier.